

Année 1972

N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINTE-LOUIS

199

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard ADDA

NE LE 31 DECEMBRE 1945 A TUNIS (TUNISIE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

HEMOPATHIES MEDULLAIRES A LYMPHOBLASTES

ETUDE DE 213 CAS

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN BERNARD, PROFESSEUR,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547106_0003

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE-SAINTE-LOUIS

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gérard ADDA

NE LE 31 DECEMBRE 1945 A TUNIS (TUNISIE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972



HEMOPATHIES MEDULLAIRES A LYMPHOBLASTES

ETUDE DE 213 CAS

PRESIDENT : MONSIEUR JEAN BERNARD, PROFESSEUR,

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
LABORATOIRE D'ANATOMIE

THÈSE

Présentée

DOCTORAT EN MÉDECINE

Par

de

Georges ADAM

Né le 21 décembre 1875 à Tournai (Belgique)



REPRODUCTIONS MÉTHODIQUES À L'IMPRESSION

ET DE VENTE

Présentée à Monsieur le Docteur, Président

A la mémoire de ma Mère

et de mon Grand-Père

A mon Père,

A ma Grand-mère,

qui par leurs sacrifices, m'ont permis de mener
à bien ces longues études.

A mes frères et soeurs,

A toute ma famille,

En témoignage de mon affection.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse, qu'il reçoive ici
le témoignage de ma sincère reconnaissance et
de mon profond respect.

Au Docteur Janine DUMONT

Qui m'a inspiré le sujet de ce travail
et m'a prodigué ses précieux conseils
pendant sa réalisation,
Qu'elle veuille trouver ici l'expression
de ma très sincère et très profonde
gratitude.

Au Docteur Georges FLANDRIN

Au Professeur Agrégé Nouredine CHELLOUL

Au Docteur Maryse WEIL

Qu'ils sachent que je leur suis très obligé
de l'aide apportée par chacun d'eux pour la
réalisation de cette thèse.

HEMOPATHIES MEDULLAIRES A LYMPHOBLASTES

Etude de 213 cas

I N T R O D U C T I O N

361 dossiers de malades, observés dans le service du Professeur Jean BERNARD depuis 1968, ont été étudiés, dossiers d'hémopathies ayant un caractère commun : les cellules retrouvées dans les prélèvements de moelle (et éventuellement de sang et/ou de ganglions), avaient été décrites comme des "lymphoblastes" par le cytologiste responsable du diagnostic (1).

Ces hémopathies se présentent sous forme de leucémies aigües ou de lymphoblastosarcomes. Une troisième variété, issue de la finesse et de l'expérience

(1) - La quasi totalité des lames a été vue par le Docteur FLANDRIN entre 1968 et 1972. Lors d'une révision de ces lames pour un travail d'ensemble sur les leucémies aigües, les discordances entre les résultats de la première et de la deuxième lecture n'étaient que de l'ordre de 5 à 6 % (discordance à l'intérieur des différentes catégories de "lymphoblastes").

Les cas choisis pour la thèse comportent obligatoirement un envahissement médullaire, qu'il soit initial comme dans les "leucémies aigües" ou différé comme dans les "lymphoblastosarcomes" à envahissement secondaire.

cytologiques, porte provisoirement un nom qui illustre bien son ambigüité : "leucémie aigüe à cellules de type sarcome". Tenue pour suspecte par les cliniciens, qui ne veulent souvent y voir qu'une fantaisie attardée des cytologistes, ignorée de la plupart des histologistes, cette catégorie de leucémies ne retrouve d'existence que sous le regard déçu des thérapeutes méditant sur leurs résultats : ce sont "celles-là" qui "marchent" le moins bien ... et qui grèvent les courbes de survie d'un pourcentage non négligeable de décès précoces.

Qu'il y ait plusieurs aspects cliniques de ces "hémopathies à lymphoblastes" n'est pas difficile à prouver, ne serait-ce que dans la variété du degré d'extension ou dans l'évolution déconcertante de certains cas.

Qu'il y ait sous le même terme plusieurs variétés morphologiques de lymphoblastes a été récemment remis à l'ordre du jour (11-5-6.).

Mais de très anciennes publications avaient déjà introduit des distinctions (4-7-20).

Beaucoup d'hématologistes, quoiqu'avec des critères éventuellement différents (3-12-13-16-17-19), ont décrit des "leucémies à cellules de lymphosarcomes" en soulignant, soit leur pronostic plus défavorable (21), soit les moyens techniques pour les reconnaître (15).

Mais ces publications, y compris celle récente de SCHNITZER (14) mêlent à des formes aigües, des hémopathies d'évolution chronique plus proche de la "leucémie lymphoïde chronique" que de la leucémie aigüe lymphoblastique.

Nous n'avons gardé pour notre travail que les hémopathies "aigües", dont la cellule, franchement immature, correspondait à la description d'un "lymphoblaste":

- soit lymphoblaste de type "leucémie" (catégorie macro/ou microlymphoblastique de MATHE).
- soit lymphoblaste de type "sarcome" (catégorie pro-lymphoblastique de MATHE).

Sur les concordances qui existent entre les résultats de deux lectures successives par le même observateur, et de la triple lecture "en aveugle" lors de la révision des mêmes lames, on peut admettre que la distinction cytologique entre ces deux grandes variétés ne constitue plus un obstacle pour un cytologiste entraîné (6).

X
X X

Partant de ces critères morphologiques, nous avons séparé nos cas en trois groupes :

- Groupe I : atteinte de la moelle par des lymphoblastes de type "leucémie", quel que soit le degré d'envahissement (presque toujours égal à 100 %).
- Groupe II : atteinte de la moelle par des lymphoblastes de type "sarcome", le degré d'envahissement initial étant le plus souvent égal à 100 %, quelquefois autour de 75 %.

Groupe III : atteinte de la moelle par des lymphoblastes de type "sarcome", la maladie se présentant comme initialement ganglionnaire ou splénique, et l'envahissement médullaire n'étant que secondaire dans le temps ou très peu important au stade initial (moins de 20 % en pratique).

Nous considérons le groupe I comme répondant aux descriptions habituelles de la leucémie aigüe lymphoblastique, le groupe III aux descriptions des lymphoblastosarcomes à envahissement médullaire secondaire. Le groupe II, qui emprunte au groupe I son aspect clinique, et au groupe III son aspect morphologique, est celui qui retiendra le plus notre attention.

Partant de quelques données simples :

- importance des masses tumorales, de l'hyperleucocytose, de la réponse thérapeutique, etc...

nous avons voulu voir si les malades du groupe II se rapprochent plus du groupe I que du groupe III, et si la distinction cytologique peut ainsi s'associer à une distinction clinique et pronostique qui justifierait le rejet de ces malades de l'étude des leucémies aigües lymphoblastiques habituelles, pour les inclure dans celle des lymphoblastosarcomes diffus.

Il est évident que seule la découverte d'un marqueur cellulaire (ou mieux, d'un agent étiologique commun ou distinct) pourrait permettre un démembrement plus rigoureux de ces hémopathies.

METHODES de TRAVAIL

Sur ce thème commun (hémopathies à lymphoblastes), 361 dossiers ont été étudiés, issus du recrutement du service du Professeur Jean BERNARD, entre 1968 et 1972.

Parmi ces 361 dossiers, 148 ont été éliminés pour les raisons suivantes :

- renseignements cliniques insuffisants, en particulier sur le plan évolutif (malades perdus de vue, en raison de leur habitation géographique notamment) : 48 dossiers.
- traitement préalable à l'étude clinique ou morphologique dans le service : 97 dossiers.
- diagnostic incertain : 3 dossiers.

Sur les 213 dossiers restants, les données suivantes ont été recueillies :

1/- Importance des masses tumorales -

- présence ou non d'adénopathies et diffusion
- présence ou non d'une splénomégalie
- présence ou non d'une hépatomégalie
- autres localisations tumorales.

2/-

- a) Importance de la leucocytose ;
- b) Pourcentage de cellules lymphoblastiques dans le sang ;
- c) Présence ou non de myélémie ;
- d) Chiffre de l'hémoglobine et des plaquettes.

3/- Importance de l'envahissement médullaire et aspect histologique -

- pourcentage de cellules lymphoblastiques
- aspect diffus ou nodulaire en biopsie de moelle
- aspect du réseau réticulinique.

4/- Réponse au traitement -

- délai d'obtention de la première rémission
- durée de la première rémission
- fréquence des rémissions incomplètes, absentes, ou des décès précoces
- durée de vie globale.

Les traitements appliqués, sauf exception, étaient conformes aux protocoles thérapeutiques en cours dans le service du Professeur Jean BERNARD durant cette période de 4 ans (cf. annexe) sous la direction de l'unité de chimiothérapie (Professeur agrégé Claude JACQUILLAT).

La cytologie faite dans le laboratoire d'hématologie du Pr. Jean BERNARD a été lue par le Docteur FLANDRIN. Seuls ont été retenus les myélogrammes (de préférence aux hémogrammes) et les adénogrammes faits avant tout traitement spécifique. Les colorations étaient faites par la méthode de MAY - GRUNWALD - GIEMSA - sans étude cytochimique supplémentaire.

L'histologie faite dans le service du Pr. agrégé N. CHELLOUL a été revue à l'occasion de ce travail par le Pr. agrégé CHELLOUL et par le Dr. J. DUMONT.

Les biopsies médullaires prélevées (avant traitement) sur la crête iliaque postérieure par le trocart de Tanzer ont été décalcifiées, incluses en paraffine, et colorées par l'hématéïne éosine et l'argent (coloration de la réticuline).

R E S U L T A T S

I - REPARTITION DES CAS -

- Groupe I : 172 dossiers.
 - 130 enfants et 42 adultes
(les adultes comprenant les
sujets d'âge supérieur ou
égal à 15 ans).

- Groupe II : 24 dossiers.
 - 4 enfants et 20 adultes.

- Groupe III : 17 dossiers.
 - 5 enfants et 12 adultes.

A G E	I	II	III
139 ENFANTS (< 15 ans)	130 74 garçons 56 filles	4 1 garçon 3 filles	5 4 garçons 1 fille
74 ADULTES (≥ 15 ans)	42 29 hommes 13 femmes	20 9 hommes 11 femmes	12 9 hommes 3 femmes

TABEAU I
Répartition des 213 cas selon l'âge et le sexe

T A B L E A U I

(répartition selon l'âge et le sexe)

Deux remarques :

- On retrouve la prédominance connue du sexe mâle, en particulier dans le groupe III.
- On a relativement peu de malades dans les groupes II et III, le groupe le plus "fourni" étant incontestablement le groupe I.

Bien que cette notion même de fréquence soit intéressante en soi, elle doit inciter à la prudence dans l'interprétation des résultats, qui seront à confirmer par des études ultérieures.

Notion importante : les adultes constituent plus de 80 % du groupe II.

II - ANALYSE DE CHACUN DES GROUPES :

Nous nous proposons d'étudier pour chacune de ces 3 catégories, la symptomatologie clinique, les signes biologiques hématologiques, et la réponse au traitement.

DOSSIERS GROUPE I : " ENFANTS "

On y trouve 130 dossiers.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

On dénombre 39 cas d'adénopathies périphériques, qui se répartissent comme suit :

- 10 cas d'adénopathies localisées.
- 29 cas d'adénopathies diffuses.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : elles ont toutes été découvertes grâce à des radiographies simples. Sur 7 radiographies faites, 4 ont montré des adénopathies médiastinales.

- aucune tomographie n'a été faite.

- lymphographie : aucune lymphographie n'a été faite pour diagnostiquer des ganglions profonds.

c) Fréquence de la splénomégalie.

On dénombre 77 cas de splénomégalie sur les 130 dossiers étudiés.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

On dénombre 73 cas d'hépatomégalie sur les 130 dossiers étudiés.

e) Autres tumeurs remarquées.

7 cas d'autres tumeurs se répartissent comme suit :

- une localisation osseuse métaphysaire.
- une néphromégalie bilatérale (diagnostiquée à l'U.I.V.).
- trois hypertrophies amygdaliennes.
- une parotidite bilatérale.
- un gros thymus (diagnostiqué à la radiographie thoracique).

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

Elle se définit comme un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g % cc. On dénombre ainsi 92 dossiers sur 130.

b) Taux des globules blancs.

On a subdivisé le taux des globules blancs en 5 catégories réparties comme suit :

- 0 à 5 000	: 37 cas
- 5 à 20 000	: 39 cas
- 20 à 50 000	: 13 cas
- 50 à 200 000	: 23 cas
- supérieur à 200 000	: 18 cas

c) Blastose circulante.

25 malades n'avaient aucun blastes dans le sang circulant. Parmi les 105 cas restants, qui avaient une blastose circulante, le taux des blastes a été subdivisé en 5 catégories réparties comme suit :

- 1 à 20 %	: 15 cas
- 20 à 40 %	: 12 cas
- 40 à 60 %	: 15 cas
- 60 à 80 %	: 21 cas
- 80 à 100 %	: 42 cas

d) Myélémie.

Sur les 130 dossiers étudiés, 15 seulement avaient une myélémie toujours inférieure à 15 %.

e) Chiffre des plaquettes.

- 93 dossiers avaient un taux de plaquettes inférieur à 100 000.
- 8 dossiers ne comportaient pas le taux de plaquettes initial.
- 1 dossier avait un taux supérieur à 400 000.
- et enfin, 28 dossiers avaient un taux compris entre 100 000 et 400 000.

f) Moelle.

L'envahissement blastique médullaire a été classé en 3 catégories :

- envahissement "sup. ou égal" :
à 80 % : 114 dossiers.
- envahissement compris entre
50 et 80 % : 10 dossiers.
- envahissement "inf." à 50%: 6 dossiers.

g) Biopsie médullaire.

Sur les 130 dossiers étudiés, 3 seulement comportent une biopsie.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes (obtenues avec un seul protocole).

On dénombre :

- 100 rémissions complètes obtenues avant ou en 1 mois de traitement,
- et 13 rémissions complètes obtenues après 1 mois de traitement.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi en fonction de la durée de cette première rémission lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois : 52 cas
- rémission de 6 à 12 mois : 24 cas
- rémission de 12 à 24 mois : 22 cas
- rémission supérieure ou égale à 24 mois : 15 cas.

b) Les rémissions incomplètes.

On dénombre 3 rémissions incomplètes au premier traitement, mais qui ont eu une rémission complète avec un deuxième traitement. La durée de cette rémission complète se répartit ainsi lors de la thèse :

- 2 rémissions complètes comprises entre 6 et 12 mois.
- et 1 rémission complète entre 12 et 24 mois.

Il y a eu 5 rémissions incomplètes définitives quelque soit les traitements reçus.

c) Les échecs.

Ils se répartissent comme suit :

- absence totale de rémission : 4 cas
- décès précoce (inférieur ou égal à 15 j.) : 5 cas.

d) Durée de vie globale lors de la thèse.

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois : 28 cas dont 20
étaient décédés
- D.V. de 6 à 12 mois : 31 cas dont 15
étaient décédés
- D.V. de 12 à 24 mois : 45 cas dont 13
étaient décédés
- D.V. supérieure à 24 mois : 26 cas dont 3
étaient décédés.

DOSSIERS GROUPE I : "A D U L T E S"

On y trouve 42 dossiers.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

26 dossiers sur 42 ont des adénopathies périphériques, qui se répartissent comme suit :

- 6 cas d'adénopathies localisées
- 20 cas d'adénopathies diffuses.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : elles ont toutes été découvertes grâce à des radiographies simples. Sur 8 radiographies faites, 5 seulement ont montré des adénopathies médiastinales.

- aucune tomographie n'a été faite.
- lymphographie : aucune n'a été faite.

c) Fréquence de la splénomégalie.

On dénombre 24 cas de splénomégalie sur 42.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

On dénombre 22 cas d'hépatomégalie sur 42.

e) Autres tumeurs remarquées.

Aucune autre tumeur n'a été remarquée.

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

On dénombre 23 cas sur 42 dossiers, qui ont un taux dhémoglobine inférieur à 10 g % cc.

b) Taux des globules blancs.

- 0 à 5 000	:	9 cas
- 5 à 20 000	:	6 cas
- 20 à 50 000	:	5 cas
- 50 à 200 000	:	11 cas
- supérieur à 200 000	:	11 cas

c) Blastose circulante.

41 sujets sur 42 avaient une blastose circulante.

d) Myélémie.

10 sujets sur 42 avaient une myélémie toujours inférieure à 10%

e) Chiffre des plaquettes.

36 dossiers sur 42 avaient un taux de plaquettes inférieur à 100 000, et 6 dossiers avaient leur taux compris entre 100 et 400 000.

f) Moelle.

L'envahissement blastique médullaire a été classé en 3 catégories :

- envahissement supérieur ou égal à 80% : 35 dossiers
- envahissement compris entre 50 et 80% : 5 dossiers
- envahissement inférieur à 50% : 2 dossiers

g) Biopsie médullaire.

8 biopsies médullaires sur 42 dossiers ont été pratiquées.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes, (obtenues avec un seul protocole).

- 27 dossiers sur 42 ont eu une rémission complète avant ou en 1 mois de traitement.

- et 5 dossiers, en plus de 1 mois de traitement.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi en fonction de la durée de cette première rémission lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois : 15 cas
- rémission de 6 à 12 mois : 9 cas
- rémission de 12 à 24 mois : 6 cas
- rémission supérieure ou égale : 2 cas
à 24 mois

b) Les rémissions incomplètes.

On dénombre 2 rémissions incomplètes au premier traitement, mais qui ont eu une rémission complète avec un deuxième traitement. La durée de cette rémission complète se répartit ainsi lors de la thèse :

- une rémission complète inférieure à 6 mois
- et une rémission complète supérieure à 24 mois.

c) Les échecs.

- absence totale de rémission : 4 cas
- décès précoces (inférieur ou égal à (15 j.) : 4 cas.

d) Durée de vie globale lors de la thèse.

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois : 20 cas dont 13 décès
- D.V. de 6 à 12 mois : 8 cas dont 5 décès
- D.V. de 12 à 24 mois : 8 cas dont 2 décès
- D.V. supérieure à 24
mois : 6 cas dont 2 décès.

DOSSIERS GROUPE II : "E N F A N T S"

On y trouve 4 dossiers.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

- 2 dossiers sur 4 ont des adénopathies profondes, qui sont diffuses dans les deux cas.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : une radiographie thoracique simple a été faite, qui s'est révélée négative.

- aucune tomographie n'a été faite.

- lymphographie : une lymphographie a été faite au même sujet; elle s'est révélée négative.

c) Fréquence de la splénomégalie.

On dénombre 3 cas de splénomégalie sur 4.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

Les 4 dossiers présentent une hépatomégalie.

e) Autres tumeurs remarquées.

1 seul dossier en présentait : il s'agissait d'amygdales hypertrophiées.

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

2 dossiers sur 4 avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g % cc.

b) Taux des globules blancs.

- 1 dossier avait une leucocytose comprise entre 5 et 20 000.
- Les 3 autres avaient une leucocytose comprise entre 20 et 50 000.

c) Blastose circulante.

3 malades sur 4 avaient une blastose circulante.

d) Myélémie.

2 dossiers sur 4 avaient une myélémie.

e) Chiffre des plaquettes.

- 3 dossiers avaient un taux de plaquettes inférieur à 100 000.
- le dernier dossier avait un taux de plaquettes compris entre 100 et 400 000.

f) Moelle.

- 3 dossiers avaient un envahissement blastique médullaire supérieur ou égal à 80 %.
- le dernier avait un envahissement inférieur à 50 %.

g) Biopsie médullaire.

Un seul dossier a eu une biopsie médullaire.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes (avec un seul protocole).

- 2 dossiers ont eu une rémission complète obtenue avant ou en 1 mois de traitement.

- un 3e dossier, en plus de 1 mois de traitement.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi en fonction de la durée de cette première rémission complète, lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois : 2 cas
- rémission comprise entre
6 et 12 mois : 1 cas.

b) Les rémissions incomplètes.

Il n'y en eut pas.

c) Les échecs.

Il y en eut un : un décès précoce inférieur ou égal à (15 j.).

d) Durée de vie globale lors de la thèse.

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois : 3 cas dont 1 décès
- D.V. de 6 à 12 mois : 1 cas toujours en
vie lors de la thèse.

DOSSIERS GROUPE II : "A D U L T E S"

On y trouve 20 dossiers.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

12 dossiers sur 20 ont des adénopathies périphériques, qui se répartissent ainsi :

- 4 cas d'adénopathies localisées.
- 8 cas d'adénopathies diffuses.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : 2 radiographies thoraciques ont été faites : elles se sont révélées normales.
- aucune tomographie n'a été faite.
- lymphographie : 4 lymphographies ont été faites, 3 se sont révélées pathologiques.

c) Fréquence de la splénomégalie.

9 cas de splénomégalie sur 20 ont été dénombrés.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

10 cas d'hépatomégalie ont été dénombrés.

e) Autres tumeurs remarquées.

5 cas d'autres tumeurs se répartissent comme suit :

- hypertrophie amygdalienne gauche	)	
- Parotidite bilatérale	)	
- hémato dermie	)	chez le
- lésions des 2 fémurs	)	même malade
- lacunes crâniennes	)	

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

8 dossiers sur 20 ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g % cc.

b) Taux des globules blancs.

- 0 à 5 000	:	3 cas
- 5 à 20 000	:	10 cas
- 20 à 50 000	:	2 cas
- 50 à 200 000	:	5 cas
- supérieur à 200 000	:	/.

c) Blastose circulante.

1 seul dossier sur les 20 dossiers n'avait pas de blastose circulante.

d) Myélémie.

10 dossiers sur 20 avaient une myélémie.

e) Chiffre des plaquettes.

- 0 à 100 000 plaquettes	:	14 dossiers
- 100 000 à 400 000 plaquettes	:	6 dossiers
- pas de taux supérieur à 400 000 plaquettes.		

f) Moelle.

- 15 dossiers avaient un envahissement blastique médullaire supérieur ou égal à 80 %.
- et les 5 autres, compris entre 50 et 30 %.

g) Biopsie médullaire.

11 dossiers sur 20 ont eu une biopsie médullaire.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes (obtenues avec un seul protocole).

- 10 dossiers ont eu une rémission complète obtenue avant, ou en 1 mois de traitement.

- et 2 dossiers, en plus de 1 mois.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi en fonction de la durée de cette première rémission complète, lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois	: 7 cas
- rémission de 6 à 12 mois	: 1 cas
- rémission de 12 à 24 mois	: 3 cas
- rémission supérieure ou égale à 24 MOIS	: 1 cas.

b) Les rémissions incomplètes.

On a une seule rémission incomplète, définitive, quelque soit le traitement reçu.

c) Les échecs.

Il y en eut 7, qui se répartissent ainsi:

- absence totale de rémission	: 4 cas
- décès précoces (inférieur ou égal à 15 j.).	: 3 cas.

d) Durée de vie globale lors de la thèse.

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois	: 12 cas dont 9 décès.
- D.V. de 6 à 12 mois	: 1 cas = décédé.
- D.V. de 12 à 24 mois	: 6 cas dont 3 décès.
- D.V. supérieure à 24 mois	: 1 cas = décédé.

DOSSIERS GROUPE III : "E N F A N T S"

On y trouve 5 dossiers de L.B.S. à envahissement médullaire initial partiel.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

4 dossiers sur 5 ont des adénopathies périphériques, qui se répartissent comme suit :

- 2 cas d'adénopathies localisées.
- 2 cas d'adénopathies diffuses.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : elles ont toutes été découvertes grâce à des radiographies simples. Sur 4 radiographies faites, 3 ont montré des adénopathies médiastinales.

- aucune tomographie n'a été faite.
- lymphographie : une seule lymphographie a été faite; elle s'est révélée positive.

c) Fréquence de la splénomégalie.

On dénombre 3 cas de splénomégalie sur 5.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

On dénombre 1 cas d'hépatomégalie sur les 5 dossiers.

e) Autres tumeurs remarquées.

2 cas d'autres tumeurs se répartissent comme suit :

- 1 tuméfaction osseuse du maxillaire supérieur gauche.
- 1 lésion nodulaire cutanée.

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

On dénombre 2 dossiers sur 5 qui ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g % cc.

b) Taux des globules blancs.

- 0 à 5 000	: 3 cas
- 5 à 20 000	: 1 cas
- 20 à 50 000	: 1 cas.

c) Blastose circulante.

1 seul malade avait une blastose circulante.

d) Myélémie.

1 seul malade (le même) avait une myélémie.

e) Chiffre des plaquettes.

Les 5 dossiers avaient un taux compris entre 100 000 et 400 000.

f) Moelle.

Les 5 dossiers, par définition, avaient un envahissement blastique médullaire initial partiel, c'est-à-dire inférieur à 50 %.

g) Biopsie médullaire.

2 dossiers sur 5 ont eu une biopsie médullaire.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes (obtenues avec un seul protocole).

- 2 dossiers ont eu une rémission complète, obtenue avant ou en 1 mois de traitement.

- et un 3e dossier, en plus de 1 mois de traitement.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi en fonction de la durée de cette première rémission complète, lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois	:	0 cas
- rémission de 6 à 12 mois	:	2 cas
- rémission de 12 à 24 mois	:	1 cas
- rémission supérieure ou égale à 24 mois	:	0 cas.

b) Les rémissions incomplètes.

Il n'y eut aucune rémission incomplète.

c) Les échecs.

Il y en eut 2 : absence totale de rémission.

d) Durée de vie globale lors de la thèse.

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois	:	0 cas.
- D.V. de 6 à 12 mois	:	2 cas non décédés.
- D.V. de 12 à 24 mois	:	1 cas non décédé.
- D.V. supérieure à 24 mois	:	2 cas dont 1 décédé.

DOSSIERS GROUPE III : "A D U L T E S"

On y trouve:

- 8 dossiers de L.B.S. à envahissement médullaire initial partiel.

- et 4 dossiers de L.B.S. à envahissement médullaire secondaire.

1/ - Symptomatologie clinique :

a) Fréquence des adénopathies périphériques.

11 dossiers sur 12 ont des adénopathies périphériques, qui se répartissent ainsi :

- 4 cas d'adénopathies localisées.
- 7 cas d'adénopathies diffuses.

b) Fréquence des adénopathies profondes.

- médiastinales : elles ont toutes été découvertes grâce à des radiographies simples. Sur 8 radiographies faites, 4 ont montré des adénopathies médiastinales.

- Aucune tomographie n'a été faite.

- lymphographie : 7 lymphographies ont été faites sur 12 dossiers; 5 se sont révélées positives.

c) Fréquence de la splénomégalie.

On dénombre 4 cas de splénomégalie sur 12 dossiers.

d) Fréquence de l'hépatomégalie.

On dénombre 3 cas d'hépatomégalie sur 12 dossiers.

e) Autres tumeurs remarquées.

- 4 cas d'autres tumeurs se répartissent comme suit: - 2 cas d'hypertrophie amygdalienne.
- 1 masse abdominale, indépendante de la lymphographie.
- 1 tumeur pelvienne.

2/ - Signes biologiques hématologiques :

a) Fréquence de l'anémie.

On ne dénombre aucun cas d'anémie.

b) Taux des globules blancs.

- 0 à 5 000 : 2 cas
- 5 à 20 000 : 10 cas
- Pas de leucocytose supérieure à 20 000.

c) Blastose circulante.

2 malades sur 12 avaient une blastose circulante.

d) Myélémie.

On ne dénombre aucun cas de myélémie.

e) Chiffre des plaquettes.

11 malades sur 12 avaient un chiffre de plaquettes compris entre 100 000 et 400 000.

- 1 sujet avait un chiffre supérieur à 400 000 (530 000 exactement).

f) Moelle.

Si 4 dossiers sur 12 avaient un envahissement médullaire secondaire, 8 avaient, par définition un envahissement médullaire initial partiel.

g) Biopsie médullaire.

10 dossiers sur 12 ont eu une biopsie médullaire.

3/ - Réponse au traitement :

a) Les rémissions complètes (obtenues avec un seul protocole).

- 3 dossiers ont eu une rémission complète, obtenue avant ou en 1 mois de traitement.

- et 3 autres dossiers, en plus de 1 mois de traitement.

Ces rémissions complètes se répartissent ainsi, en fonction de la durée de cette première rémission complète lors de la thèse :

- rémission inférieure à 6 mois	: 3 cas
- rémission de 6 à 12 mois	: 0 cas
- rémission de 12 à 24 mois	: 2 cas
- rémission supérieure ou égale à 24 mois	: 1 cas.

b) Les rémissions incomplètes.

On dénombre 2 rémissions incomplètes définitives, quelque soit le traitement reçu.

c) Les échecs.

Il y en eut 4 : absence totale de rémission.

d) Durée de vie globale lors de la thèse :

Elle se répartit comme suit :

- D.V. inférieure à 6 mois	: 8 cas dont 7 décès (l'un d'eux par suicide).
- D.V. De 6 à 12 mois	: 1 cas.
- D.V. de 12 à 24 mois	: 2 cas dont décès.
- D.V. supérieure à 24 mois	: 1 cas.

Fréquence du syndrome "TUMORAL"
(213 cas)

TUMEURS	I		II		III	
	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES
GANGLIONNAIRES	30%	62%	50%	60%	80%	91%
SPLINIQUES	59%	57%	75%	45%	60%	33%
HEPATIQUES	56%	50%	100%	50%	20%	25%
AUTRES	5%	0%	25%	25%	40%	33%

TABEAU II

III - ETUDE COMPARATIVE DES GROUPES.

a) Fréquence du syndrome tumoral. (tableau II)

Les adénopathies surviennent dans 30 % des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, et paraissent plus fréquentes chez l'adulte (62 %).

Elles sont quasi constantes (80 et 91 % des cas) dans les lymphoblastosarcomes. Les sujets du groupe II semblent plus proches, pour ce caractère, des sujets du groupe I (60 % contre 62 % pour les adultes, 50 % contre 30 % pour les enfants).

La splénomégalie semble aussi fréquente chez les enfants que chez les adultes dans le groupe I (59 % et 57 %).

Elle est moins fréquente chez les adultes du groupe III (33 %), un peu plus fréquente chez les enfants du groupe II (75 %).

L'hépatomégalie est de même aussi fréquente chez les enfants que chez les adultes dans le groupe I (56 et 50 %), moins fréquente dans le groupe III (20 et 25 %), apparemment constante chez les enfants du groupe II (100 %).

Pour autant qu'on puisse en tenir compte étant donné le petit nombre de cas, les enfants du groupe II avaient ainsi très souvent une hépato et splénomégalie (100 % et 75 % des cas). C'est moins souvent le cas chez l'adulte (50 et 45 %).

En ce qui concerne les autres tumeurs (à point de départ extra-hématopoïétique), on peut remarquer leur quasi absence dans le groupe I (5 % chez l'enfant, 0 % chez l'adulte), leur relative fréquence dans le groupe III (40 et 33 %). Le groupe II est ici plus proche du groupe III (25 et 25 %).

En résumé, on peut dire :

- Les sujets du groupe II n'ont pas plus souvent que ceux du groupe I d'hypertrophie ganglionnaire.
- Par contre, ils ont nettement plus fréquemment (pour les enfants) une hépato-splénomégalie.
- Ils ont nettement plus souvent (se rapprochant du groupe des "sarcomes"), des tumeurs extra-ganglionnaires.

Fréquence de la cytopénie périphérique et de la myélémie
(213 cas)

ANOMALIES	I		II		III	
	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES
ANEMIE NOTABLE Hb < 10g%cc	70%	55%	50%	40%	40%	0%
LEUCOPENIE G. B. < 5. 000/mm ³	28%	22%	0%	15%	60%	17%
THROMBOPENIE Pl<100. 000/mm ³	71%	86%	75%	70%	0%	0%
MYELEMIE	11%	24%	50%	50%	20%	0%

TABEAU III

b) Fréquence de la cytopénie périphérique et de la myélémie. (tableau III)

- I) La majorité des enfants du groupe I est anémique (70 %) alors que les adultes le sont moins (55 %).

Aucun adulte du groupe III n'est anémique.

40 % des enfants le sont, pourcentage à peu près identique pour les sujets (adultes et enfants) du groupe II.

- 2) Peu de sujets sont leucopéniques dans les groupes II et III, puisqu'il s'agit de formes "leucémiques" où le taux des blastes circulants est souvent élevé, entraînant au contraire une hyperleucocytose. Il y a par contre 60 % d'enfants du groupe III qui sont leucopéniques (60 % ont également une splénomégalie, explication vraisemblable à la cytopénie périphérique).

- 3) La thrombopénie est très fréquente dans le groupe I et le groupe II, absente du groupe III.

Pour chacun de ces trois caractères, les résultats sont ainsi conformes à ce qu'on attendait, compte tenu de la définition des trois groupes.

- 4) En ce qui concerne la myélémie, on a par contre une différence assez nette entre les sujets du groupe I et ceux du groupe II : 50 % des sujets du groupe II (enfants ou adultes) ont une myélémie. Ce signe paraît beaucoup moins fréquent dans le groupe III (20 % des enfants et 0 % des adultes).

En conclusion, on peut dire :

- Anémie, leucopénie, thrombopénie sont d'une répartition de fréquence attendue et n'apportent guère d'aide à la distinction des 3 groupes.
- L'existence d'une myélémie semble par contre un petit argument pour caractériser le groupe II, sans toutefois le distinguer formellement des 2 autres groupes où ce symptôme peut s'observer occasionnellement.

IMPORTANCE DE LA LEUCOCYTOSE

(213 cas)

	LEUCOCYTES	I	II	III
E N F A N T S	5 à 20.000/mm ³	30%	25%	20%
	20 à 50.000/mm ³	10%	75%	20%
	50 à 200.000/mm ³	18%	0%	0%
	> 200.000/mm ³	14%	0%	0%
A D U L T E S	5 à 20.000/mm ³	14%	50%	83%
	20 à 50.000/mm ³	12%	10%	0%
	50 à 200.000/mm ³	26%	25%	0%
	> 200.000/mm ³	26%	0%	0%

TABEAU IV

c) Importance de la leucocytose (Tableau IV)

L'importance de la leucocytose, bien que variable entre 5 et plus de 200.000/mm³ définit assez bien le groupe I, dans lequel 32 % des enfants, et 52 % des adultes ont un taux de leucocytes supérieur à 50.000/mm³.

Cette hyperleucocytose est faite le plus souvent de lymphoblastes, dont le taux est également variable. Ce caractère n'est cependant pas constant puisque 25 enfants et 1 adulte de ce groupe n'ont pas de lymphoblastes dans le sang.

Les sujets du groupe II, par leur aspect "leucémique" devraient avoir des chiffres voisins du groupe I. Or aucun d'entre eux n'a une leucocytose supérieure à 50.000/mm³ au moins pour les enfants. 25 % des adultes ont une leucocytose comprise entre 50 et 200.000. Aucun d'entre eux n'a un taux de leucocytes supérieur à 200.000. Ce caractère est évidemment retrouvé dans le groupe III.

En conclusion, on peut dire :

- L'hyperleucocytose des groupes I et II fait partie des caractères "attendus" dans ces groupes, de même que son absence du groupe III.
- Il semble que les fortes hyperleucocytoses (supérieure à 50.000 ou surtout à 200.000) soient cependant très rares dans le groupe II.

IMPORTANCE DE L'ENVAHISSEMENT MEDULLAIRE
(cytologie - 213 cas)

POURCENTAGE DE CELLULES LYMPHOBLASTIQUES	I		II		III	
	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES	ENFANTS	ADULTES
< 50%	5%	5%	25%	0%	100%	100%
> 50%	95%	95%	75%	100%	0%	0%

TABEAU V

ASPECT HISTOLOGIQUE

(38 biopsies)

	I	II	III
NOMBRE DE B. M.	12	14	12
DENSITE CELLULAIRE GLOBALE	↑ : 9 ↘ : 3	↑ : 12 ↘ : 2	↑ : 5 ↘ : 7
PERSISTANCE DES 3 LIGNEES MYELOIDES	5	5	10
REPARTITION DES LYMPHOBLASTES	diffuse : 10 Nodulaire:2	diffuse : 6 Nodulaire:8	diffuse : 2 Nodulaire:10
RETICULINE			
AUGMENTEE	5	9	7
NORMALE	0	5	1
DIMINUEE	3	0	4
DESORGANISEE	4	0	0

TABEAU VI

d) Importance de l'envahissement médullaire
(tableau V)

Par définition, les sujets du groupe III se retrouvent tous dans la catégorie des moelles peu ou pas envahies : nous n'y avons inclus en effet que les sujets dont la moelle initiale ne comportait qu'un faible pourcentage de lymphoblastes ou une absence totale de ces cellules pour bien séparer ces sujets du groupe II.

A cytologie comparable, les sujets du groupe II ont en effet un envahissement médullaire notable, le plus souvent proche de 100 %, ne laissant aucun doute sur la prédominance du symptôme médullaire (1 seul sur les quatre enfants du Groupe II avait un premier taux de blastes proche de 50 %, les 3 autres avaient un taux supérieur à 80 %).

Parmi les sujets du groupe I, enfants comme adultes ont un envahissement médullaire pratiquement toujours massif, et seuls 5 % des enfants ou des adultes ont un taux inférieur à 50 %.

Nous ne pensons pas apprendre grand chose de ces données, qui font partie des caractères définis au début de l'étude. Beaucoup plus intéressant par contre nous paraît être l'aspect histologique.

e) Aspect histologique (tableau VI)

Pratiquement le même nombre de biopsies a été fait dans chacun des 3 groupes. Les caractères suivants ont été étudiés :

1. Densité cellulaire globale
2. Persistance ou non du tissu myeloïde normal

3. Répartition des lymphoblastes : Diffuse ou sous forme de nodules.

4. Aspect du réseau réticulinique.

1/ - En ce qui concerne la densité cellulaire globale, elle est nettement augmentée dans les biopsies des groupes I et II (aspect dense lié à l'envahissement par les lymphoblastes). Elle paraît au contraire diminuée plus souvent (sept cas sur douze) dans les moelles de sarcomes, malgré l'envahissement lymphoblastique (qu'il s'agisse d'un envahissement modéré tel que nous l'avons défini, ou d'un envahissement secondaire plus important, après un stade initial où la moelle a d'abord été reconnue comme normale).

2/ - Le tissu myéloïde normal persiste en faibles proportions, et dans chacun des 3 groupes on peut reconnaître encore sur toute la surface de la biopsie des mégacaryocytes, quelques érythroblastes ou granuleux.

La persistance nette des 3 lignées est plus fréquente dans le groupe III.

3/ - Répartition des blastes.

La façon dont les lymphoblastes se groupent dans le tissu médullaire est très caractéristique. Dans le groupe I, les lymphoblastes sont diffus et occupent toute la surface des espaces médullaires. Seules 2 biopsies montraient, en plus d'une diffusion des blastes, un aspect par endroits de "renforcements modulaires" isolés par des condensations de réticuline. Ces 2 cas provenaient de deux malades particuliers :

- le premier avait une déformation des hématies et une myélémie initiales qui avaient fait évoquer d'emblée l'existence d'une myélofibrose qui a été retrouvée sur deux biopsies successives. Puis l'enfant a bien répondu au traitement et la myélofibrose a quasiment disparu sur une troisième biopsie. Il n'y a pas eu de rechute jusqu'à ce jour (recul supérieur à 2 ans).
- le deuxième venait de subir un traitement par l'asparaginase, et il est possible que l'aspect "nodulaire" soit lié à une raréfaction par plages d'un tissu myéloïde altéré par le traitement. Toutes les autres biopsies avaient été faites avant traitement.

Dans le groupe III, au contraire, pratiquement tous les malades ont une répartition nodulaire. Seuls 2 d'entre eux ont une répartition diffuse, mais partielle, ne modifiant pas l'aspect d'ensemble de la moelle, seule une observation analytique des éléments permettant de reconnaître leur caractère immature (ces cas correspondant à des densités cellulaires diminuée dans un cas et augmentée dans l'autre).

On peut donc considérer comme très caractéristique du groupe "sarcome" la répartition nodulaire des cellules lymphoblastiques lorsqu'existe une atteinte médullaire, alors que dans le groupe "leucémie" on ne retrouve ces formations nodulaires que dans des circonstances particulières.

Cette distinction nous paraît d'autant plus importante que la relecture des biopsies qui a servi à établir ce tableau a été faite complètement "à l'aveugle", l'observateur ne sachant pas ni à quel groupe ni même à quel sujet appartenait chacune des biopsies.

Or, si on observe les résultats du groupe II, on a 8 biopsies sur 14 dont l'aspect est également nodulaire. Bien que ce caractère ne soit pas retrouvé de façon aussi fréquente que dans le groupe III, on peut admettre que lorsque, sur une biopsie de moelle, on observe une répartition nodulaire des lymphoblastes, cet aspect est en soi un argument pour classer l'hémopathie dans les groupes II ou III, le groupe II ayant ici un des caractères classiques de l'extension anatomique des sarcomes.

4/ - L'aspect du réseau réticulinique est par contre beaucoup plus variable. Dans chacun des 3 groupes, on peut trouver une densification ou au contraire une raréfaction du réseau réticulinique.

Parfois franchement désorganisé dans le groupe I, parfois tout à fait normal surtout dans le groupe II, il ne semble pas y avoir de caractère bien distinctif d'un groupe à l'autre, sinon qu'on ne retrouve jamais de réseau diminué ou désorganisé dans le groupe II, et que l'augmentation de densité du réseau paraît plus importante dans les groupes II et III.

En conclusion, on peut dire que la biopsie de moelle apporte un argument important lorsque la répartition des blastes se fait de façon nodulaire.

Cet aspect ne s'observe en effet pratiquement jamais dans le groupe I, les cas où on l'observe paraissant très particuliers. Elle oriente alors vers les groupes II et III.

Une augmentation du réseau réticulinique oriente avant tout vers le groupe II.

Ces caractères - comme les autres qui paraissent plus contingents - demandent cependant à être confirmés sur des séries plus importantes.

REPONSE THERAPEUTIQUE : la 1^{ere} rémission.

Fréquence d'une mise en rémission complète (sur 213 cas).

AGE	I	II	III
ENFANTS	95%	75%	60%
ADULTES	76%	60%	50%

TABEAU VII

f) Réponse thérapeutique.

Compte tenu du recul relativement récent (aucun dossier antérieur à 1968, pour être certain de la lecture cytologique, lue et revue par le même observateur), nous avons étudié la réponse thérapeutique sous les seuls aspects possibles avec un recul de ce type.

1/ Fréquence de la rémission complète :

Elle a été obtenue le plus souvent en moins d'un mois de traitement, parfois plus d'un mois, mais avec le même type de traitement d'attaque : ces traitements correspondent aux protocoles thérapeutiques employés dans le service du Professeur Jean BERNARD pendant cette période, et appliqués de manière assez systématique à tous les malades atteints d'hémopathies "lymphoblastiques" quel que soit le groupe dans lequel nous les avons secondairement classés.

Pour en donner un exemple, parmi 20 adultes classés dans le groupe II, 11 ont été traités par le protocole dit 6606, avec ou sans asparaginase, 7 par le protocole dit 6901, 1 par le 22050, et un est décédé avant tout traitement. (cf. annexe)

Bien qu'il ne soit pas possible de comparer strictement l'évolution des 3 groupes avec des protocoles thérapeutiques différents, il nous a semblé que, compte tenu du très haut pourcentage de rémissions complètes obtenues à l'heure actuelle lors du traitement d'attaque des leucémies aiguës lymphoblastiques habituelles(2-9), il serait déjà important de voir si les malades du groupe II approchaient de ce pourcentage.

Nous avons ensuite cherché à comparer la durée de la première rémission à l'intérieur de chacun des 3 groupes, puisque c'est elle qui règle en grande partie le pronostic d'ensemble (1).

Enfin, nous avons essayé de définir un taux de survie selon la méthode actuarielle. Cette dernière estimation nous paraît cependant délicate compte tenu, à la fois du faible recul et des différences numériques importantes dans le recrutement des 3 groupes.

En fin de compte, l'obtention ou non d'une rémission complète, notion simple et bien définie en matière de leucémie aigue (1), nous paraît être le critère le plus facile à accepter dans le cadre de l'étude de la "réponse thérapeutique".

Cette rémission complète (tableau VII) s'observe, pour les malades du groupe I, à raison de 95 % pour les enfants, (taux voisin des résultats publiés par de nombreux auteurs : 8-10-11), et de 76 % pour les adultes.

Parmi les malades du groupe II, on n'observe que 75 % de rémission chez les enfants (mais leur nombre est trop petit pour être significatif) et 60 % de rémissions chez les adultes. Les résultats sont encore plus défavorables dans le groupe III puisqu'on n'y observe que 60 et 50 % de rémissions complètes (mais la notion même de rémission complète est plus difficile à définir pour les sarcomes).

Les malades du groupe II semblent donc bien avoir une réponse thérapeutique moins brillante que ceux du groupe I. On pourrait s'étonner de ce qu'ils n'aient

pas une réponse plus mauvaise encore que ceux du groupe III, s'ils représentent une forme particulièrement étendue de sarcomes. Cependant l'atteinte de la moelle osseuse, dans les lymphoblastosarcomes, qui existe en fait dès qu'on a dépassé les stades localisés ou dès qu'on observe des localisations difficilement accessibles au traitement, n'est pas à elle seule un facteur d'aggravation.

REPONSE THERAPEUTIQUE : la 1ere remission (174 cas sur 213).

Fréquence d'une rémission durable.

		O à 6 mois	6 à 12 mois	12 à 24 mois
I	enfants	82%	61%	38%
	adultes	81%	59%	44%
II	enfants	100%	44%	0%
	adultes	64%	51%	34%
III	enfants	100%	34%	34%
	adultes	67%	67%	40%

TABEAU VIII

TAUX DE SURVIE (sur 213 cas)

	O à 6 mois	6 à 12 mois	12 à 24 mois	supérieur à 24 mois
I	ENFANTS	85%	71%	55%
	ADULTES	67%	51%	42%
II	ENFANTS	72%	72%	0%
	ADULTES	52%	46%	21%
III	ENFANTS	100%	60%	36%
	ADULTES	40%	30%	18%
				1 cas (décédé au 38è mois)
				1 cas (encore vivant à 27 mois)

TABEAU IX

2/ La durée de la première rémission, théoriquement importante dans le pronostic global apporte un peu moins d'éléments, (tableau VIII). Il faut remarquer cependant que si 81 % des adultes sont encore en rémission complète au 6ème mois dans le groupe I, il n'y en a plus que 64 % et 67 % dans les groupes II et III. Les différences deviennent ensuite moins importantes d'un groupe à l'autre, pour les rémissions durant 12 ou 24 mois (sinon qu'aucun des enfants du groupe II n'a une rémission durant plus de 12 mois).

3/ Le taux de survie global est plus intéressant (tableau IX). Le pourcentage de survivants à 6 mois est nettement plus faible dans le groupe II que dans le groupe I, et nettement plus faible pour les adultes que pour les enfants.

Au 12ème mois, les différences ne sont pas flagrantes entre les 2 groupes, mais demeurent pour les catégories Enfants/Adultes.

A partir de la première année, le pourcentage de survivants du groupe II diminue très notablement, et il n'y a aucun survivant après 24 mois. Ce pronostic très nettement défavorable rejoint celui du groupe III, où, si le taux de survie semble parfois dépasser celui du groupe II (de 12 à 24 mois en particulier), il est tout aussi faible après 2 ans où il ne demeure que 2 survivants dont 1 enfant qui décède au 38ème mois.

En conclusion,

aussi bien pour la première réponse thérapeutique que pour le taux de survie global, le pronostic du groupe II semble nettement moins favorable que celui du groupe I, et se rapproche là encore du groupe III.

C O N C L U S I O N S

213 dossiers enfants et adultes ont été étudiés, présentant un caractère commun : l'envahissement de la moelle par des "lymphoblastes".

Ces 213 dossiers ont été répartis en 3 groupes :

- groupe I : leucémies aiguës lymphoblastiques (172 cas)
- groupe II : leucémies aiguës à cellules de "type sarcome" (24 cas)
- groupe III: lymphoblastosarcomes à envahissement médullaire modéré ou secondaire (17 cas).

Pour chacun des groupes ont été étudiés :

- la fréquence des tumeurs
- la fréquence de la cytopénie périphérique et de la myélémie
- l'importance de la leucocytose et de l'envahissement médullaire
- l'aspect histologique
- la réponse thérapeutique.

Le but du travail était de voir si les sujets du groupe II devaient être rattachés de préférence à ceux du groupe I, à ceux du groupe III, ou individualisés.

Résultats :

1/ La fréquence du syndrome tumoral n'est pas très différente entre les groupes I et II, sinon que l'hépatosplénomégalie de l'enfant paraît presque constante dans le groupe II, et que les tumeurs extra-hématopoïétiques y sont nettement plus fréquentes que dans le groupe I, qu'il s'agisse d'enfants ou d'adultes.

2/ L'existence d'une myélémie semble nettement plus fréquente dans le groupe II que dans chacun des 2 autres groupes.

3/ Les sujets du groupe II (comme ceux du groupe III) n'atteignent pas des taux d'hyperleucocytose considérables, et en tout cas jamais au dessus de 200.000/mm³ dans notre série.

4/ L'aspect histologique permet de séparer très nettement les sujets du groupe I (répartition diffuse des lymphoblastes) et les sujets du groupe III (répartition nodulaire). Les sujets du groupe II ont très souvent - mais non toujours - une répartition nodulaire (8 cas sur 14).

5/ La réponse thérapeutique est moins bonne chez les sujets du groupe II que chez les sujets du groupe I. Elle est cependant un peu meilleure que chez les sujets du groupe III. Le pronostic global (durée de vie) est très mauvais dans les groupes II et III, nettement plus que dans le groupe I.

3 conclusions nous semblent pouvoir être tirées de ce travail :

1/ La distinction en cytologie d'un groupe de leucémies aiguës lymphoblastiques particulier, dont les cellules sont identiques à celles que l'on retrouve habituellement dans les ganglions de lymphoblastosarcomes, nous parait constituer un fait que l'on ne peut nier, un cytologiste expérimenté étant capable de faire cette distinction sur des colorations de routine, sans adjuvant technique particulier.

Il appartient à des méthodes différentes, à l'étude actuellement, de déceler d'éventuels marqueurs spécifiques sur ces cellules relayant de façon plus rigoureuse l'observation morphologique.

2/ Ces leucémies, habituellement étudiées et traitées comme des leucémies aiguës lymphoblastiques banales, présentent cependant des caractères différents, dont les plus importants nous paraissent être l'aspect anatomique et la réponse thérapeutique. Sans que ces distinctions soient spectaculaires, elles nous paraissent cependant suffisamment importantes pour faire exclure ces formes du cadre des leucémies aiguës lymphoblastiques. L'analyse des résultats thérapeutiques n'en sera que plus claire.

3/ Faut-il étudier ces formes à part, ou peut-on les rattacher au groupe des lymphoblastosarcomes? Il nous semble que dans la mesure où, à l'heure actuelle, la définition de ces maladies ne repose malheureusement que sur des critères anatomiques, il paraît logique d'utiliser ici cet argument simple, pour classer ces deux hémopathies dans un même groupe, réuni à partir du type cytologique.

Cette proposition qui ne repose que sur des arguments d'observation clinique et morphologique, trouverait bien entendu plus de poids si des méthodes différentes mettaient un jour en évidence, d'une part l'existence de marqueurs cellulaires semblables dans le groupe II et le groupe III, n'existant pas dans le groupe I,

d'autre part l'efficacité d'un traitement spécifique, auquel répondraient préférentiellement les sujets des groupes II et III, compensant les insuffisances manifestes auxquelles nous nous heurtons actuellement en ce domaine.

B I B L I O G R A P H I E

-
- 1 - BERNARD J., BOIRON M., MANUS A., LEVY J.P., BRIERE J.
et DUMONT J.
Etude des facteurs influençant la survie dans les
leucémies aiguës.
Schweiz. Med. Woch. 21-94-1964
 - 2 - BERNARD J., JACQUILLAT C. and WEIL M.
Treatment of the Acute Leukemias.
Leminars in Hematology, vol. 9, n° 2 (April), 1972.
 - 3 - BERMAN L.
Malignant lymphomas: their classification and rela-
tion to leukemia.
Blood. 8 : 195. 1953.
 - 4 - BETHELL F.H.
Lymphogenous (lymphatic) leukemia.
Diagnostic, prognostic and therapeutic considerations
based on an analysis of its morphologic and clinical
variants.
J.A.M.A. 118 : 95-99. 1942.
 - 5 - FLANDRIN G., DANIEL M.T., COUDERC O.
Essai de classement de 345 cas de leucémie aiguë
lymphoblastique selon la nouvelle subclassification
de G. MATHE et coll. 1971.
Actualités hémat. 7^e série - Masson Ed. Paris.(à pa-
raître)
 - 6 - FLANDRIN G.
Cytologie des leucémies aiguës : Comparaison avec les
données cliniques, anatomiques et pronostiques.
Journées Hémat. 1972.

7 - ISAACS R.

Lymphosarcoma cell leukemia.

Ann. Intern. Med. 11-657 - 1937.

8 - JACQUILLAT C., WEIL M., LOISEL J.P., GEMON M.F.,
SCHAISON G., BOIRON M., BERNARD J.

Results of combined chemotherapy in acute lymphoblastic leukemias in children and adults.

Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 191. 1972 (Abstract).

9 - JACQUILLAT C.

Cytologie des leucémies aiguës lymphoblastiques :
corrélation avec le pronostic et les effets thérapeutiques.

Journées Hémat. 1972.

10 - LOISEL J.P.

Chimiothérapie des leucémies aiguës lymphoblastiques
Etude d'un protocole de traitement (250 observations).
Thèse. Paris. 1972.

11 - MATHE G., POUILLART P., STERESCU M., AMIEL J.L.,
SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., HAYAT M., DE VASSAL F.,
JASMIN C. and LAFLEUR M.

Subdivision of classical varieties of
acute leukemia. Correlation with prognosis and cure
expectancy.

Europ. J. Clin. Biol. Res. Vol : XVI-554-560. 1971

12 - RAPPAPORT H.

Tumors of the hematopoietic system : In Atlas of
Tumors Pathology. Sect III. fasc:8
Washington D.C. Armed forces. Institute of Pathology.
1966.

- 13 - ROSENTHAL N., DRESKIN O.H., VURAL I.L., ZAK E.G.
The significance of hematogenes in blood, bone marrow and lymph nodes aspiration in giant follicular lymphoblastoma.
Acta. Haemat. 8-368. 1952.
- 14 - SCHNITZER B., LOESEL L.S., REED R.E.
Lymphosarcoma cell leukemia. A clinico-pathologic Study.
Cancer 26-1082 November 1970
- 15 - SCHREK R., M.D., and WILLIAM J. DONNELLY., M.D.
Cytology in Lymphosarcoma Cell Leukemia.
A.J.C.P. Vol : 55. 1970 (abstract).
- 16 - SCHWARTZ D.L., PIERRE R.V., SCHEERER P.P., REED E.C., LINMAN J.W.
Lymphosarcoma cell Leukemia
Amer.J.Med. 38-778. 1965.
- 17 - SCOTT R.B.
Leukaemia
Lancet, 1:1162 - 1967.
- 18 - SELIGMANN M.
Etudes des immunoglobulines de membrane par immunofluorescence.
Journées Hémat. 1972.
- 19 - SINGH H. and SINGH A.
Lymphosarcoma with lymphatic leukaemia.
J.A. Physicians India. 12:121, 1964.

20 - WISEMAN B.K.

Lymphopoiesis, lymphatic hyperplasia and lymphemia:
Fundamental observations concerning the pathologic
physiology and interrelationships of lymphatic
leukemia, leukosarcoma and lymphosarcoma.
Ann. Intern. Med. 9:1303-1329. 1936.

21 - ZACHARSKI L.R., M.D. and LINMAN J.W., M.D.

Chronic Lymphocytic Leukemia Versus.
Chronic Lymphosarcoma Cell Leukemia (Analysis of
496 cases).
Amer. J. Med. Vol.47. 1969.

A N N E X E

PROTOCOLE L.A.L. 06 LA 66

I - INDUCTION : échec après 6 injections.

Pred. : $100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$.

VCR : 1 et $2 \text{ mg/m}^2/\text{semaine}$

RU : $60 \text{ mg/m}^2/\text{semaine}$.

II - REINDUCTIONS

1) 15^e jour : VCR : 2 mg/m^2

RU : 1 mg/Kg

2) 1-2-4mois : Pred : $100 \text{ mg/m}^2/\text{j}$. X 8 jours.

VCR : 1 et 2 mg/m^2 aux jours 1 et 8

RU : 1 mg/Kg aux jours 1 et 8

3) 7^e puis tous les 6 mois :

15 jours de traitement : 3 injections.

III - ENTRETIEN : stoppé lors des réinductions.

1) 6 M-P : $2,5 \text{ mg/Kg/j}$. débuté une semaine après
la FIN de la réinduction du 1^{er} mois.

2) MTX IM : $15 \text{ mg/m}^2/\text{semaine}$.

IV - PREVENTION IR

- à partir du 1^{er} mois : 2 MTX IR à chaque réinduction ($0,2 - 0,3 \text{ mg/Kg}$).

- à partir du 2^{ème} mois : 1 MTX/mois : 10 mg/m^2

V - TRAITEMENT DES MENINGITES LEUCEMIQUES

MTX IR : $0,3 \text{ mg/Kg}$ tous les jours jusqu'à son contrôle.

A N N E X E II

PROTOCOLE L.A.L. 01 LA 69

(LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE)

Une cure de diurèse et d'Allopurinol doit précéder la mise en route du traitement spécifique; l'adjonction d'Asparaginase est destinée à une rémission plus précoce c'est-à-dire à raccourcir la phase de neutropénie et à contribuer à agir sur les foyers méningés.

A - TRAITEMENT D'ATTAQUE

Principe

Il comportera au minimum l'administration de 18 jours de corticothérapie à 100 mg/m^2 (3 mg/Kg), de 14 jours d'Asparaginase à raison de 1.000 U/Kg/jour, de 3 perfusions de l'association Vincristine-Rubidomycine même si la rémission complète est obtenue plus précocément et au maximum si celle-ci tarde à survenir, l'administration de 32 jours de corticothérapie, de 5 injections de Rubidomycine-Vincristine et de 28 jours d'Asparaginase.

Conduite du traitement

Il n'est entrepris qu'avec un chiffre d'uricémie normal.

Après 72 heures d'administration d'allopurinol :

Au jour 1	1 mg/Kg Cortancyl
Au jour 2	2 mg/Kg Cortancyl

A partir du jour 3 3 mg/Kg Cortancyl
si l'uricémie et l'urée sanguine
restent normales.

A partir du jour 4 - Injection de l'association :
+ Oncovin 1 mg/m²
+ Cérubidine 60 mg/m²
- Asparaginase 1 000 U/Kg/jour I.V.

A partir du jour 4, Corticothérapie (3 mg/Kg) et As-
paraginase 1 000 U/Kg sont poursuivies quotidiennement au
moins jusqu'au jour 18. L'adjonction de potassium ne se fe-
ra qu'au 4ème jour selon les résultats de l'ionogramme.

Aux jours 11 et 18, l'attitude vis à vis des injec-
tions de chimiothérapie dépend de l'hémogramme et du
myélogramme.

MOELLE		G.B. 1 000	G.B. 1 000
	déserte	différer l'injec- tion	refaire myélo- gramme 3 jours plus tard.
	pauvre	différer l'injec- tion	attitude à dis- cutter en fonc- tion du nombre initial des G.B.
normale ou riche	sans blastes	Oncovin 2 mg/m ² Cérubidine 60 mg/m ²	Oncovin 2 mg/m ² Cérubidine 60 mg/m ²
	avec blastes	Oncovin 3 mg/m ² Cérubidine 60 mg/m ²	Oncovin 3 mg/m ² Cérubidine 90 mg/m ²

A partir du jour 18, après 3 injections de Cérubidine-Oncovin

- 14 jours d'Asparaginase
- 18 jours de Corticothérapie

Deux situations sont possibles :

1) La rémission est atteinte : le malade sort donc de la phase d'induction. L'asparaginase est arrêtée, la corticothérapie rapidement diminuée, le traitement de consolidation est entrepris.

2) La rémission n'est pas atteinte : la corticothérapie est poursuivie jusqu'au jour 32 ainsi que l'Asparaginase en l'absence de toxicité hépatique rédhibitoire.

Deux autres perfusions sont prévues aux jours 25 et 32 dont les doses sont fixées par le schéma précédent. Si à la suite de la 5ème perfusion, la rémission complète n'est pas obtenue, on conclue à l'échec du traitement d'attaque, le malade sort de l'étude.

B - TRAITEMENT DE CONSOLIDATION

Il est administré durant 2 périodes de 4 semaines séparées par la réinduction du 1er mois, il vise surtout à assurer une prophylaxie méningée; au-delà de la réinduction du 2ème mois, le protocole présent ne diffère du protocole O6 LA 66 que par l'adjonction de l'Asparaginase aux réinductions.

Une fois la rémission complète atteinte, le traitement de consolidation sera entrepris dès que 1.000 polynucléaires.

a) Purinéthol 45 mg/m^2 la première semaine, 90 mg/m^2 les semaines suivantes si G.B. > 2 000.

b) Méthotrexate INTRA-RACHIDIEN 10 mg/m^2 , 2 fois par semaine pendant 4 semaines avec 1 ampoule de Dépo-Médrol à chaque injection. Il est souvent utile chez ces malades d'administrer de la Dimétotiazine (Migristène) à fortes doses le jour même et les jours qui suivent l'injection intra-rachidienne.

En cas de cytopénie obligeant à interrompre le traitement d'entretien par voie générale, le traitement intra-rachidien sera poursuivi mais on aura recours à l'acide folinique aux 2/3 de la dose de Méthotrexate par voie I. M. 6 heures après l'injection intra-rachidienne.

C - REINDUCTION DU 1er MOIS

- A la 5ème semaine le traitement d'entretien 6-MP et Méthotrexate I.R. est interrompu, la réinduction du 1er mois comporte :

1 perfusion aux jours 1 et 8	+ Oncovin	1 mg/m^2 pour la 1ère
		2 mg/m^2 pour la 2ème
	+ Cerubidine	60 mg/m^2
	+ Corti-K	3 mg/Kg du jour 1 au jour 3, puis baisse rapide et suppression.

+ Asparaginase 1 000 U/Kg du
jour 2 au jour
8 (traitement
différé d'un
jour pour éviter
les accidents
immuno-aller-
giques).

D - REINDUCTION DU 2ème MOIS

- A la 10ème semaine : le traitement d'en-
retien est arrêté et la réinduction du 2ème mois, identi-
que à la réinduction du 1er mois est faite : (Cf. C).

E - TRAITEMENT D'ENTRETIEN

- Au delà de la réinduction du 2ème mois,
le traitement d'entretien habituel sera entrepris :

+ Purinéthol	90 mg/m ² /jour P. O.
+ Méthotrexate	15 mg/m ² /semaine I. M. (demi-dose entre 1 500 et 2 000 G.B.)

Ce traitement d'entretien sera poursuivi durant 8 semaines.

F - REINDUCTION DU 4ème MOIS

A partir de la 19ème semaine, le traitement
d'entretien est interrompu par la réinduction du 4ème mois
qui sera identique à la réinduction du 1er et du 2ème
mois sauf qu'elle comportera en plus de 2 perfusions
de Cérubidine et Oncovin, des 8 jours de Corti-K et d'As-
paraginase, 2 injections intra-rachidiennes de Méthotrexate

(12 mg/m²) suivies en cas de cytopénie 6 heures plus tard d'une injection intra-musculaire d'acide folinique aux 2/3 de la dose de Méthotrexate.

G - IMMUNOTHERAPIE

Au delà de la réinduction du 4ème mois, pour les malades pouvant être suivis à Paris, le traitement chimiothérapique sera interrompu et un traitement d'immunothérapie spécifique active sera institué (1 injection hebdomadaire).

H - Pour les malades ne pouvant être suivis à Paris, le

traitement chimiothérapique sera poursuivi et comportera :

Entretien -----	+ Purinéthol	90 mg/m ² /jour
	+ Méthotrexate	15 mg/m ² /semaine I.M. <u>remplacé 1 fois par</u> <u>mois par 1 injection</u> <u>I.R. de 12 mg/m²</u>

Aux 6ème, 11ème mois puis tous les 6 mois, le traitement d'entretien sera interrompu lors des REINDUCTIONS qui comporteront :

+ Oncovin	1 mg/m ² puis 2 mg/m ² x2
+ Rubidomycine	60 mg/m ² x3
+ Corti-K	100 mg/m ² x15
+ L-Asparaginase	1 000 U/Kg/jour du jour 2 au jour 15

P L A N

A/ - INTRODUCTION

B/ - METHODES DE TRAVAIL

C/ - RESULTATS :

I - Répartition des cas

II - Analyse de chacun des groupes

III - Etude comparative :

- a) - Fréquences des tumeurs;
- b) - Fréquence de la cytopénie périphérique
et de la myélémie
- c) - Importance de la leucocytose
- d) - Importance de l'envahissement médul-
laire
- e) - Aspect Histologique
- f) - Réponse thérapeutique

D/ - CONCLUSIONS.

E/ - BIBLIOGRAPHIE

F/ - ANNEXE

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Lariboisière- Saint Louis

M. le Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

